

OPCIONES TERAÉPUTICAS DE LA ATRESIA BILIAR

Sonsoles Torres Souviron

Trabajo de Fin de Grado

Facultad de Farmacia

Universidad Complutense de Madrid



INTRODUCCIÓN

La atresia biliar (AB) es “una **colangiopatía obstructiva neonatal**, consecuencia de un proceso **inflamatorio** destructivo que afecta a los conductos intrahepáticos y extrahepáticos; esto conlleva a una fibrosis y obliteración del tracto biliar con **obstrucción del flujo biliar** y posterior desarrollo de cirrosis biliar secundaria” [1]

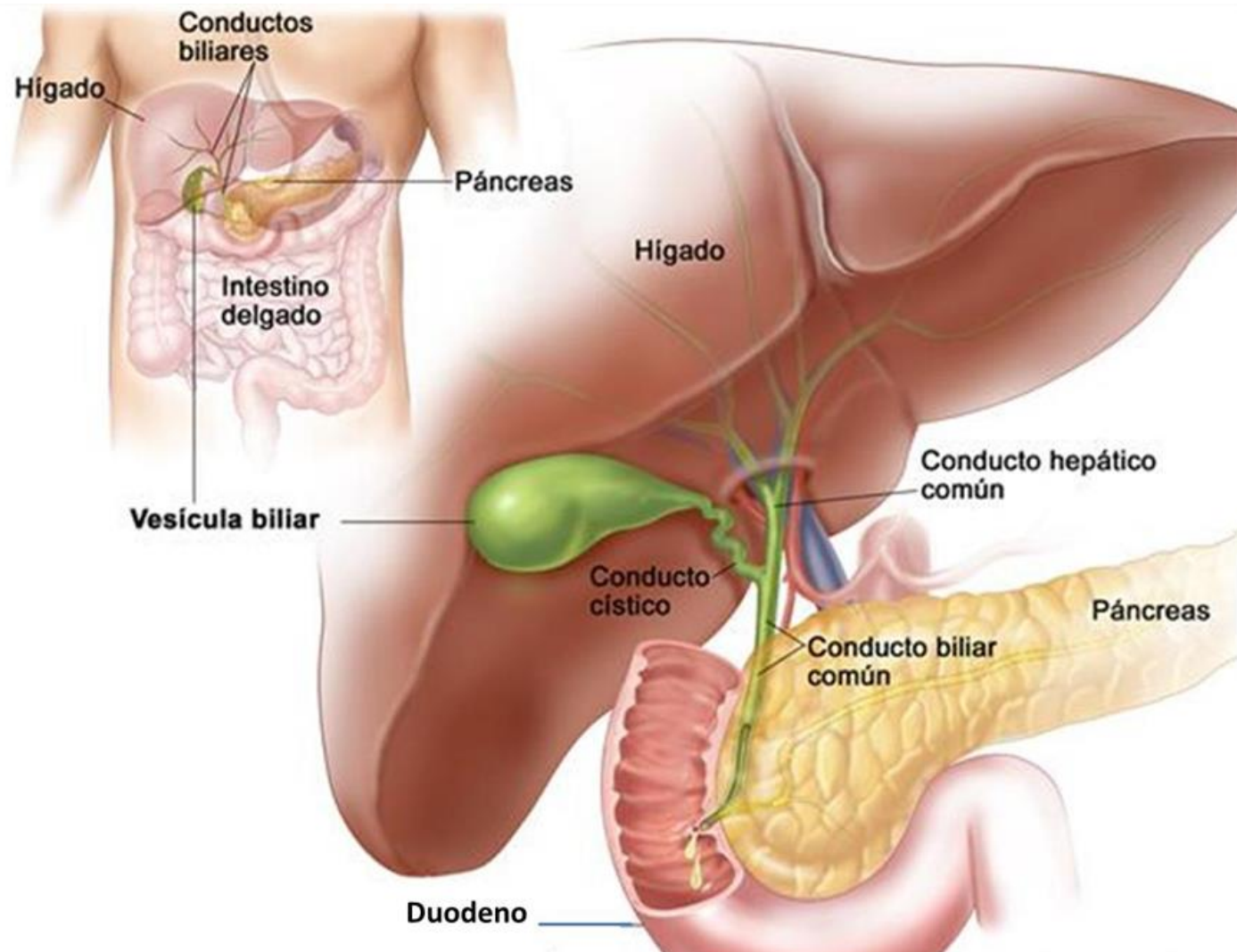


Figura 1.- Anatomía hepática

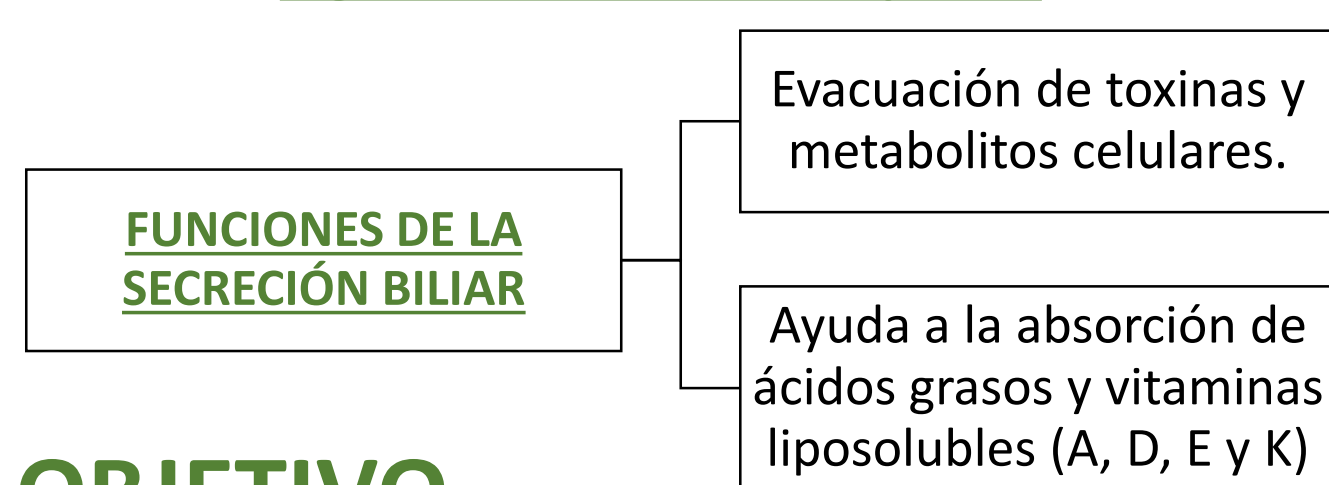


Tabla 1.- Características de la atresia biliar [2]

Carácter	Idiopática No hereditaria
Incidencia	Variable En ámbito mundial: 1/10-12.000 nacidos vivos. Mayor incidencia en países asiáticos Sexo femenino
Manifestación clínica	Desde muy temprana edad - Ictericia a partir de las dos semanas de vida - Hipocolia o acolia - Coliuria - Hepatoesplenomegalia - Ascitis - Picores - Hipertensión portal
Pronóstico	En su evolución natural conduce a cirrosis precoz y ocasiona el fallecimiento antes de los 3 años de vida. El diagnóstico precoz seguido del tratamiento en las primeras semanas de vida mejora sustancialmente el pronóstico de la enfermedad.

OBJETIVO

➤ Hacer una **revisión bibliográfica**, detallada y actualizada, sobre los nuevos avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la atresia biliar, con la finalidad de **conocer nuevas dianas farmacológicas**, que brinden nuevas opciones terapéuticas para el tratamiento de la atresia biliar.

MATERIAL Y MÉTODO

Búsquedas bibliográficas en:

- Biblioteca de la Facultad de Farmacia y Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid,
- Bases de datos como PubMed-NCBI, SciELO, Google.

Las “palabras clave”: atresia biliar, tratamiento atresia biliar, biliary atresia, etiología atresia biliar, patogenia atresia biliar, atresia biliar treatment.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

TRATAMIENTO ACTUAL

Técnica de Kasai [1,2]

- Finalidad:** Restablecer el flujo biliar
- Eficacia está relacionada con la precocidad → Mejores resultados: antes de los 2 meses de vida.
- Tratamiento médico** asociado. (Corticosteroides, ácido ursodesoxicólico, antibióticos, etc.)

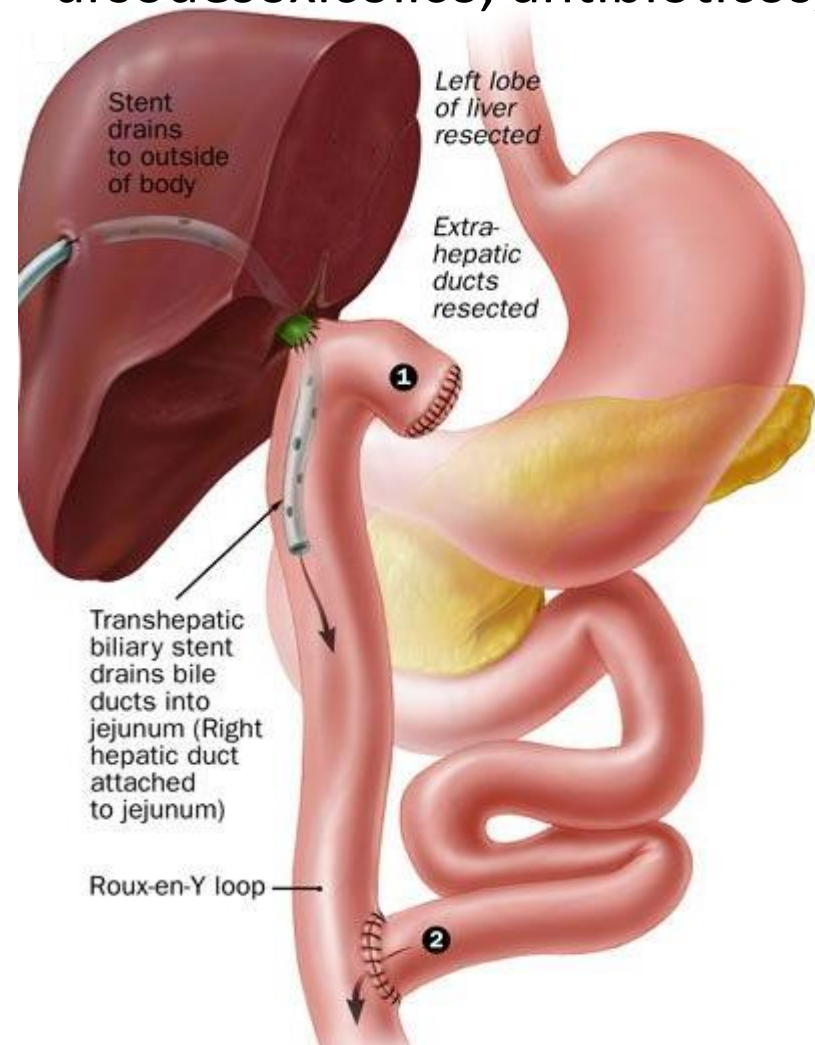


Figura 2.- Técnica de Kasai

Trasplante hepático [1,2]

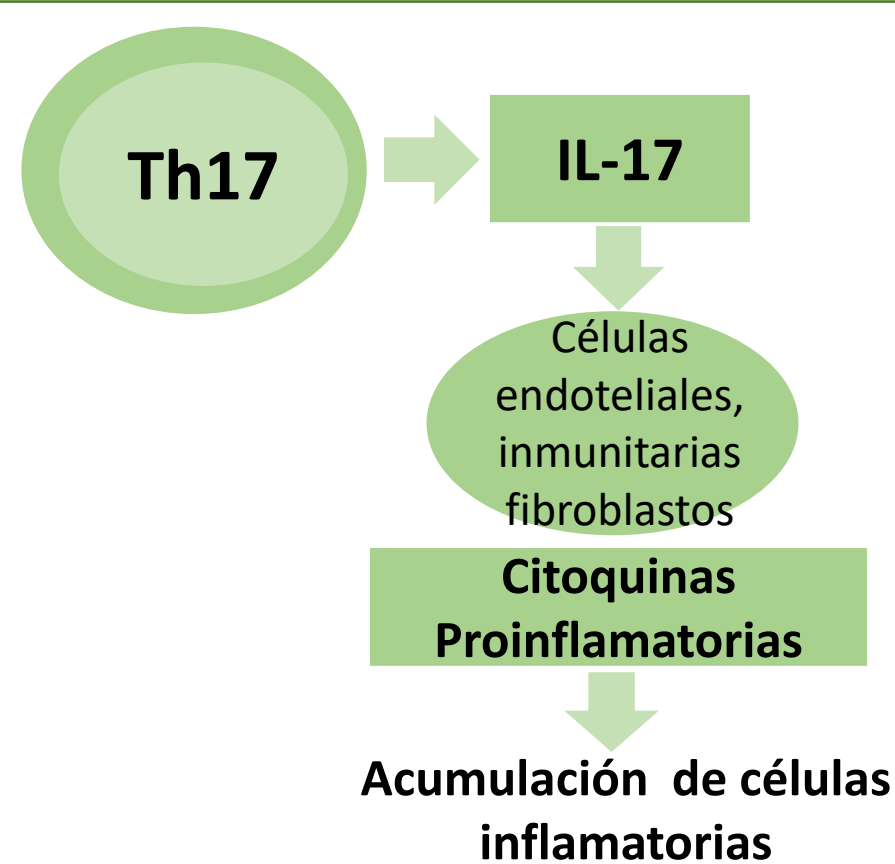
- La AB es la causa más frecuente de trasplante hepático infantil.
- El 60% de los pacientes necesitan uno antes de 10 años de edad.
- Indicaciones: Diagnóstico tardío, insuficiencia hepática avanzada.
- Buen pronóstico.

CONCLUSIONES

- La atresia biliar es una colangiopatía grave que afecta a bebés recién nacidos, que si no se trata evoluciona hasta provocar la muerte antes de los tres años.
- La primera opción terapéutica es realización de la Técnica de Kasai, aunque no siempre es posible ni tampoco siempre exitosa, quedando como única y última opción el trasplante hepático.
- Que la etiopatogenia sea desconocida dificulta mucho el tratamiento. Por ello, la investigación se está centrando en su conocimiento para poder encontrar nuevas dianas terapéuticas que permitan un mejor abordaje de la enfermedad. Se han propuesto muchas hipótesis y posibles dianas terapéuticas que aún están por confirmar.
- Aunque quede mucha investigación por delante, los resultados están siendo esperanzadores, y se espera un mayor avance en el conocimiento de esta enfermedad para las próximas décadas.

NUEVAS DIANAS TERAPÉUTICAS

INFLAMACIÓN



- ❖ **Anti Interleucina 17 [3]**
- ❖ **Corticosteroides** – Uso controvertido (NCT00294684) [4]
- ❖ **Inmunoglobulina G** – Reduce citoquinas proinflamatorias (NCT01854827) [5]
- ❖ **Nanopartículas de plata (AgNps)** – Reduce citoquinas proinflamatorias. [6]

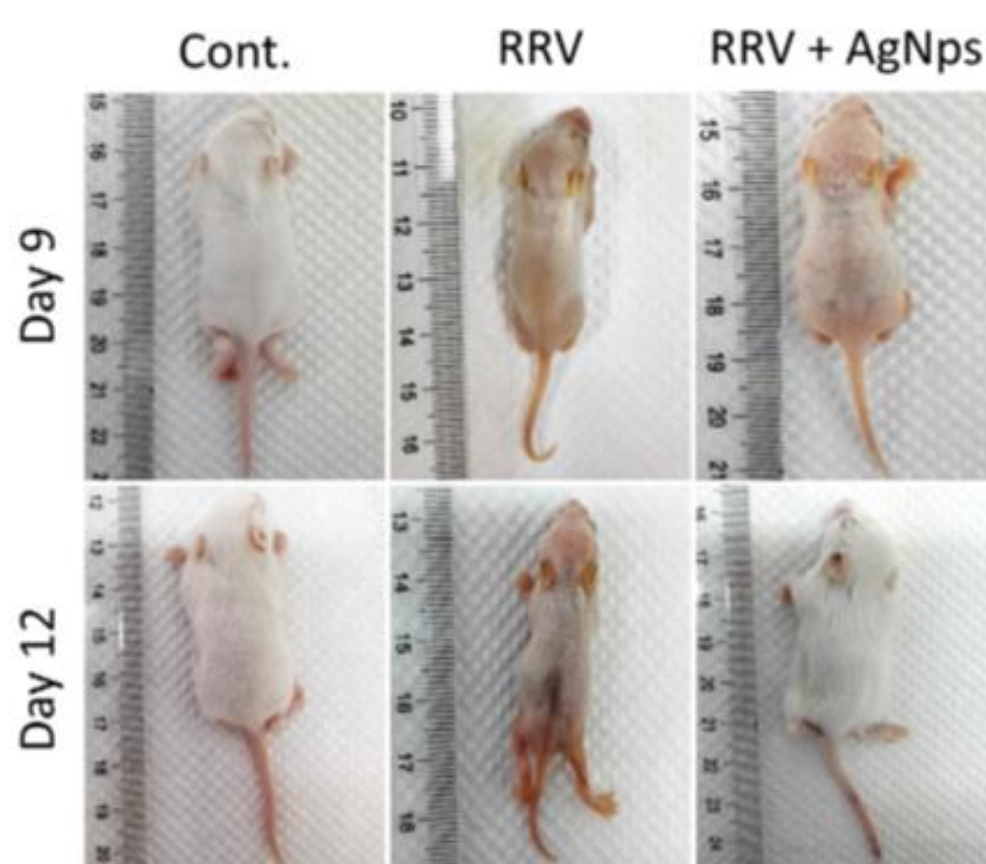
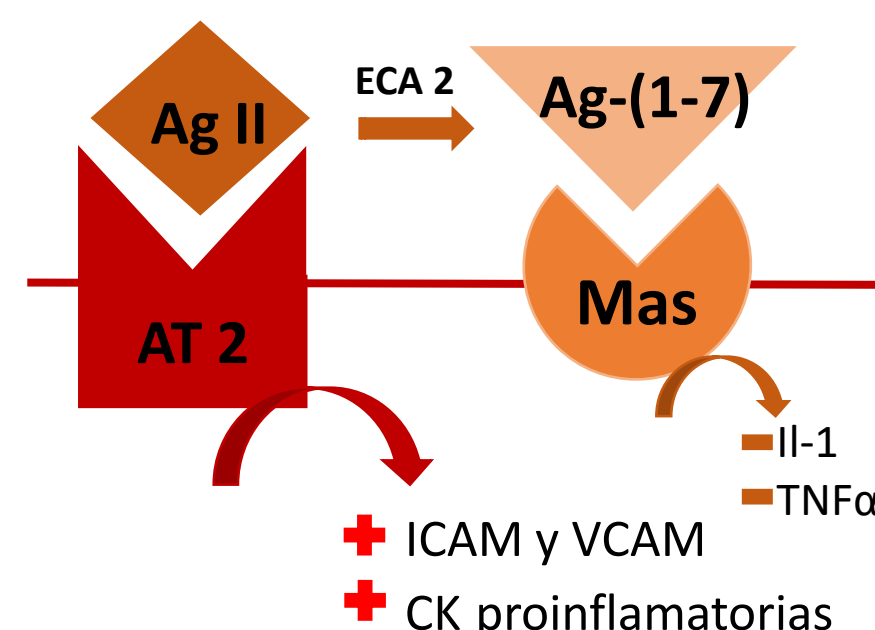
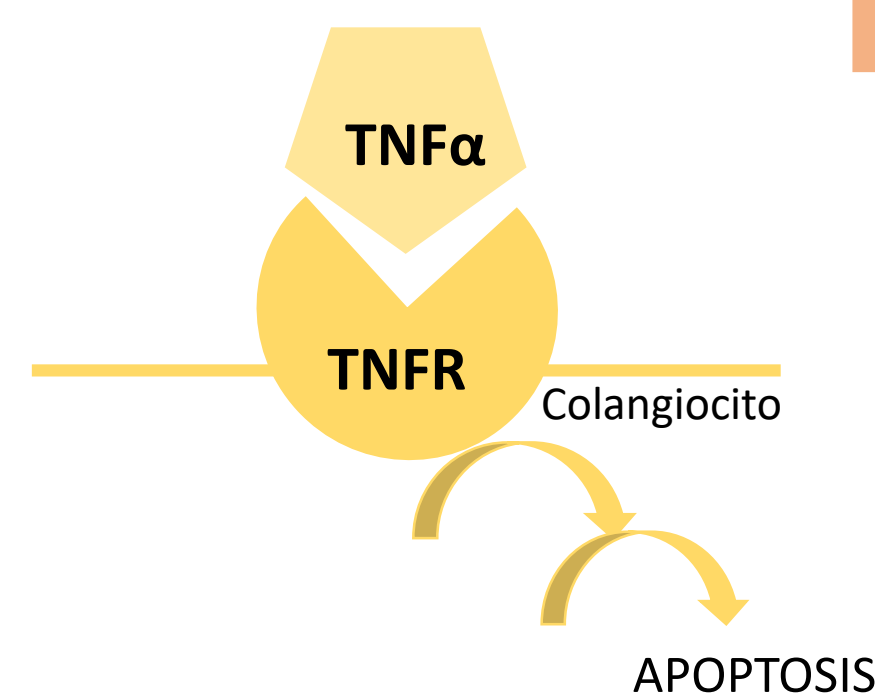


Figura 3.- Evolución de la AB en tratamiento con AgNps [6]



- ❖ **Angiotensina (1-7) (Ag-(1-7))** – Se considera un antagonista fisiológico de la angiotensina II (Ag II). Disminuye la expresión de moléculas de adhesión (VCMA e ICAM) y de citoquinas (CK) proinflamatorias. [7]
- **AVE 0991:** Análogo sintético de Ag-(1-7). [7]

APOPTOSIS



- ❖ **Anti TNFα** – Disminuye el daño epitelial de los conductos biliares y, a la larga, previene la obstrucción, mejorando los signos de colestasis. Actualmente no hay ninguno indicado para la AB. Pero se han obtenido resultados esperanzadores. [9]

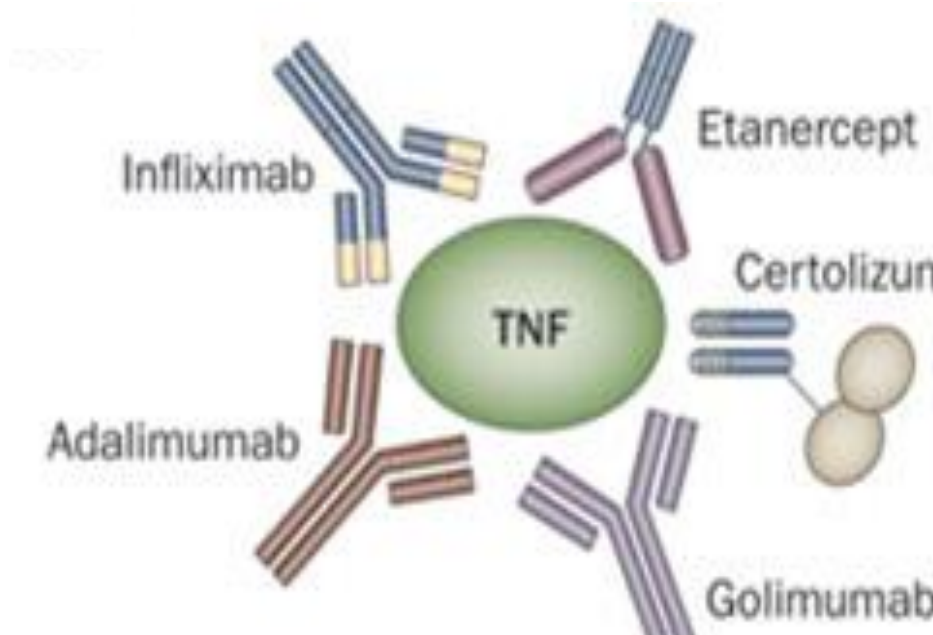
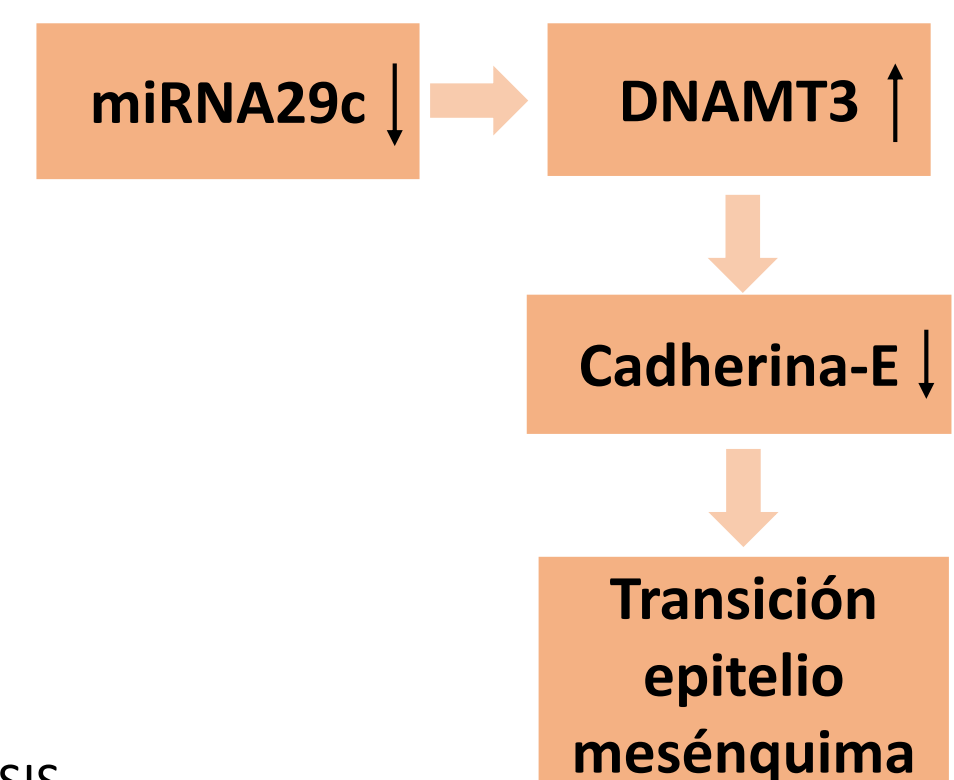


Figura 4.-Anti TNFα [8]

FIBROSIS



- ❖ **SGI-1027** – Inhibe la DNMT3. Alivia el efecto supresor sobre la expresión de miRNA29-c revirtiendo así la transformación epitelial-mesénquima (EMT) y fibrosis. [8]

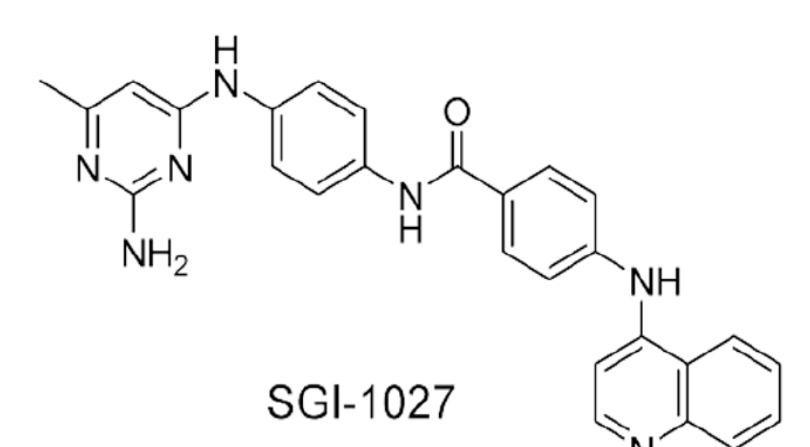


Figura 5.- Molécula de SGI-1027 [9]

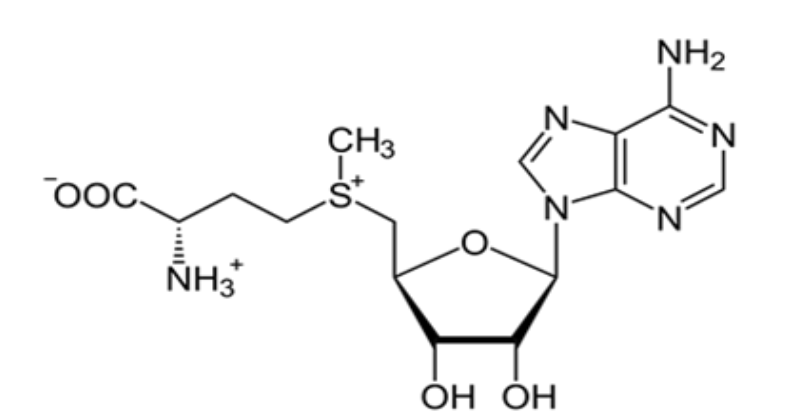


Figura 6.- Molécula de S-adenosil metionina (SAM) [9]

BIBLIOGRAFÍA

- Donat Aliaga E, Polo Miquel B y Ribes-Koninchx C. Atresia de vías biliares. An Pediatr 2003; 58(2):168-73.
- Ramonet M, et al.: Atresia biliar: una enfermedad grave. Arch Argent Pediatr 2014; 112 (6):542-547.
- Xu Y, Yu J, et al.: The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China. Clin Pediatr (Phila). 2012; 51(2): 109–13.
- Alonso EM, et al.: Impact of Steroid Therapy on Early Growth in Infants with Biliary Atresia: The Multicenter Steroids in Biliary Atresia Randomized Trial. J Pediatr. 2018 Nov; 202:179-185.
- Jessica A. Zagory, Marie V. Nguyen, and Kasper S. Wang. Recent advances in the pathogenesis and management of biliary atresia. Curr Opin Pediatr. 2015, 27:389-394.
- Zhang R, et al.: Silver nanoparticle treatment ameliorates biliary atresia syndrome in rhesus rotavirus inoculated mice. Nanomedicine. 2017 Apr;13(3):1041-1050.
- Villalobos Rodríguez LA. Impacto del eje angiotensina-(1-7)/receptor Mas en la inflamación y senescencia vasculares. [Tesis Doctoral] Universidad Autónoma de Madrid.
- Shivakumar P, et al.: Preferential TNFα signaling via TNFR2 regulates epithelial injury and duct obstruction in experimental biliary atresia. JCI Insight. 2017 Mar 9; 2(5): e88747.
- Wang et al. Suppressing microRNA-29c promotes biliary atresia-related fibrosis by targeting DNMT3A y DNMT3B. Cellular & Molecular Biology Letters (2019) 24:10